慈恵医大誌 2011；126：149-62.

【退任記念講義】

IgEに関する新たな概念の探求

渡　辺　直　熙

東京慈恵会医科大学熱帯医学講座

SEARCH AFTER NEW CONCEPTS ON IgE

Naohiro Watanabe

Department of Tropical Medicine, The Jikei University School of Medicine

Production of immunoglobulin (Ig) E is evident in parasitic infections and in allergy. Research on IgE production and its function in parasitic infection contributes to the understanding of the host-parasite relationship as well as allergy. The hyperproduction of IgE in parasitic infection is explained by the induction and persistence of IgE production. The induction of IgE production depends on the preferential stimulation of helper T type 2 cells, and its persistence depends on long-lived IgE-producing cells. The production of IgE is regulated isotype-specifically and antigen-nonspecifically by CD4+ suppressor T cells under the control of the IgE level regulatory gene, which is a single autosomal gene expressed as a recessive trait. The IgE level regulatory gene acts on a gene that protects against parasites. In fact, IgE antibody-dependent protection was found in infection with some parasite species. The IgE receptors on mast cells and basophils induce secretion of chemical mediators and cytokines upon stimulation, which has been considered a major function in allergy. However, these cells play protective roles against parasitic infection. Mast cells and basophils exhibit acquired resistance against ticks in association with IgE antibodies. In malaria, mast cell-derived tumor necrosis factor and vascular endothelial growth factor are essential cytokines for protection and pathogenesis. Peroxiredoxin of *Plasmodium* as an antigen for IgE antibody production activates innate immunity through Toll-like receptor 4.

The NC/Nga mouse was found as a model of atopic dermatitis with IgE hyperproduction. The trait of dermatitis is controlled by a single autosomal gene, and the trait of IgE hyperproduction is controlled by two genes. No genetic linkage has been found between dermatitis and IgE hyperproduction.

An epidemiologic study was performed to examine the effect of parasitic infection on allergic rhinitis in Kyushu. *Ascaris suum* infection in humans enhances anti-cedar IgE antibody production and results in a prevalence of cedar pollinosis twice as high as that in uninfected subjects.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2011;126:149-62)

Key words: IgE, parasite, allergy, atopy, protection.

I. IgEが発見された頃

アレルギーを引き起こす抗体はレアギンとよばれていた．レアギンがIgEであることを発見したのは石坂公成・照子の両先生で，アレルギー反応を分子を介して理解する基盤ができた（Fig.1）．石坂先生のもとでは多田富雄先生や岸本忠三先生をはじめとする免疫学者が育ち，これらの先生とその門下生がわが国の免疫学を発展させた．IgEの研究は日本の近代免疫学の原点ともいえる．IgEはアレルギー患者で産生されるのに加えて，寄生虫感染症でも多量に産生される．寄生虫感染によるIgEの研究は宿主寄生体相互関係の理解とアレルギーの理解に繋がる．ここでいう寄生虫とは多細胞性寄生虫のことである．

IgEが同定された1966年，私は東京教育大学理学部生物学科動物学専攻の学生であった．大学で受けた教育は私の生き方に大きな影響を与えた．

東京教育大学には教養課程がなく，各専門課程の序論が教養の単位修得にあてられた．教育学の重鎮であった梅根悟先生は学問と教育の世界史のような講義で「学問とは哲学を成すことである．博士の学位Ph. D. は学問の分野にかかわらず哲学を修めた者に与えられる称号である」と説かれた．英語の外山滋比古先生には「社会での事象のとらえ方，多面的に理解することの大切さ」を教えていただいた．家永三郎先生には近代日本史の講義で「自由な発想で学び語ることができることの大切さ」を示された．美濃部亮吉先生はやさしい経済学を講義され，のちに東京都知事になられた．解剖学の三木成夫先生はゲーテの形態学を背景に独自の概念で生体の理解をされた．形態には原型があり，それが修飾を受けて表現されることを見極めることが大切であると説かれた．自然科学の研究が細分化の流れのなかで物事を統合的に理解する立場を示された．物理学の朝永振一郎先生からは科学に向き合う厳しい姿勢を教えられるとともに，大学運営等における調和のとれた判断のあり方を見せていただいた．

専門課程では16名の同級生とともに徹底した少人数教育を受けた．この頃は学園紛争が激化し，大学は長期間閉鎖されることも度々であった．教育と研究の場が失われることの辛さを実感するとともに自ら学ぶ姿勢も培われた．ここでは，生物の多様性と細胞の分化を中心に生命の成り立ちを追究する基礎を学んだ．

II．IgE 産生機序解析の黎明期

1960年代の終わり頃，免疫学は新たな時代を迎えた．研究の主流が，血清学から免疫細胞学へと移っていった．リンパ球にT細胞とB細胞があり，両者が相互作用をすることがわかってきた．

IgE産生において，多田富雄先生は蛔虫抗原によって誘導されたラットのIgE産生の調節機構の解析からサプレッサーT細胞という新たな概念を提唱された．岸本忠三先生はB細胞がIgEを産生するかIgGを産生するかはT細胞によって決まることを見つけ，しかもその機序はヘルパーT細胞から分泌される分子によることを示した．免疫応答がT細胞の分化とそれから分泌されるサイトカインの種類によって制御されるとする一連の機序は，のちに主流となる考え方の原型ともいえる．私は東京慈恵会医科大学の寄生虫学教室の助手となり，寄生虫アレルギーの検査法の研究を命じられた．はじめに寄生虫抗原を用いて実験動物にIgEを産生させることを試みた私は，IgEの産生機構に興味を持つようになり，多田富雄先生に教

Fig. 1. Dr. Kimisige Ishizaka

Fig. 2. Dr. Zoltan Ovary and Dr. Tomio Tada (right)

えを請うことになった．ほどなくして多田先生は私をアレルギーの大家であるZoltan Ovary先生のもとに留学させて下さった（Fig.2）．

多田先生の推薦を受けた1ヵ月後，私はニューヨーク大学医学部病理学のOvary先生の研究室にいた．Ovary先生は，研究上の問題点のとらえ方やものの考え方についてほぼ1ヵ月にわたって討論を重ねることで私を信頼し，実験を始めるように指示され，その後は研究について私の提案のすべてを任せて下さった．実験ではセレンデイピテイにつながるような予想外の結果を見逃さないように教えられた．毎日のように開催される免疫学関係セミナーの後には必ずコメントを求められた．また多数の免疫学者を紹介されたことは私のその後に大いに役立った．

Ovary先生からは学問のみならず生き方や文化について多くを教えていただいた．ヨーロッパの上流社会で内科医として認められていた先生は，45歳の時アメリカに渡り基礎免疫学者として幾多の重要な発見をし，98歳で亡くなる直前まで現役としてニューヨーク大学の研究室に通われた(Fig.3)[1]．この生き方だけでも我々に力を与えるものだが，「人間は歳をとっても情熱は衰えるものではない」とも言われた．また「好奇心と感動こそが大切である」と身をもって示された．「何事も興味を持ってみる．それによってものが見えてくる．そしてそれに感動すればよい．感動する心の用意ができていることが必要だ．」と言われた．先生は芸術全般に造詣が深く，絵画や音楽に対する感受性に優れ，知識も豊富であった．私は留学以来幾度となく美術館や音楽会にご一緒し，感動を分けていただくことができた．

ニューヨーク大学の多くの著名な免疫学者はお互いにとても親しく，免疫細胞学の新しい潮流の中で活発に研究を進めていた．私はこれらの先生からも教えを受けることになった．Michael Heidelberger先生は「免疫化学の父」と称される方で，抗原抗体反応を物理化学的に理解することで新たな時代を築かれた．80歳を超えておられた先生から定量沈降反応を教えられた時の緊張は忘れられない(Fig.4a)．Victor Nussenzweig先生は，化学反応による理解が中心であった補体について，生物活性を重視する新たな視点から補体受容体や免疫複合体の可溶化を見出された（Fig.4b)．後に米国免疫学会の会長になられたJeanette Thorbecke先生はNIHの研究費申請を教えて下さった（Fig.4c)．その時の申請が満額で採択されたことは私の自信にもつながった．

このようにものの考え方と研究をする技術を学んだ私がIgEに関する新たな概念として得た知見のいくつかを紹介する．これらの研究では*in vitro*ではなく*in vivo*にこだわった．寄生虫の感染に宿主は個体として反応するからである．また動物実験での現象がヒトにも適用されるかの検証も心掛けてきた．

Fig. 3. Dr. Zoltan Ovary at 90 years old

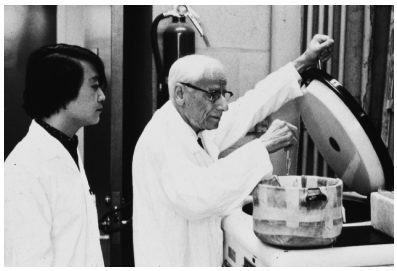

Fig. 4a. Dr. Michael Heidelberger

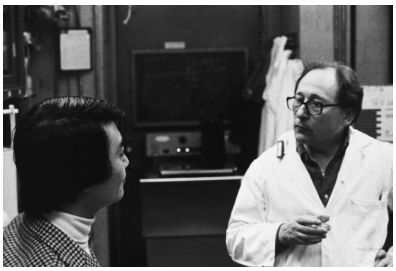

Fig. 4b. Dr. Victor Nussenzweig

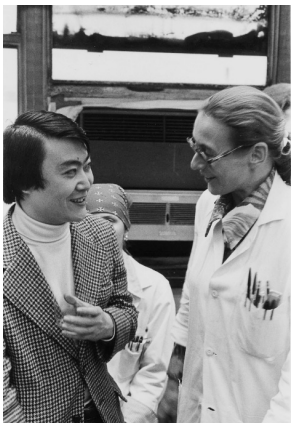

Fig. 4c. Dr. Jeanette Thorbecke

Ⅲ．IgE 産生機構

1．IgE産生細胞の誘導と分化

実験動物にIgEを産生させるのは難しいとされていたが，寄生虫の感染では多量のIgEが産生される．寄生虫を用いた研究は，IgEに関する解析を容易ならしめ，その中心となった．私は1974年以来，齧歯類の消化管寄生線虫である *Nippostrongylus brasiliensis*（Fig.5）を感染させた動物をおもに用いてIgE産生機序の解析を行ってきた．そのまとめがFig.6で，寄生虫感染による抗原刺激はB細胞をIgE産生細胞に分化させるが，その運命づけをするのは同様の抗原刺激を受けたヘルパーT細胞が分泌するIL-4やIL-13である．寄生虫感染はIgE産生のヘルパーT細胞を強く誘導する[2)-5)]．私はIgE産生のヘルパーT細胞がCD4陽性であることを初めて明らかにした[6)]．寄生虫抗原はIL-4を誘導し易いこともわかった[7)-10)]．B細胞はIL-4の刺激を受けると低親和性IgE受容体であるCD23を表面に発現し，さらに分化してIgE産生細胞となることが示された（Fig. 6）[11)-14)]．

ヒトで高IgE血症を呈する疾患での末梢血単核細胞上のCD23の発現を調べた．CD23陽性細胞数は木村氏病や高IgE症候群では健常人に比して多かった[15)]．ところが鉤虫症や肝吸虫症では高IgE血症にもかかわらずCD23陽性細胞数の増加はみられなかった[16)-18)]．寄生虫症患者は高IgE血症にもかかわらずCD23陽性細胞が増加しないことの説明が必要となった．先に述べた寄生虫感染が誘導したヘルパーT細胞によるB細胞の活性化以外の機序が想定される．

Nippostrongylus 感染ラットでは，3週間以内に虫体が排除されて抗原刺激が無くなり新たなIgE産生は起きないはずが，感染数ヵ月後でも多量のIgE抗体が検出される．抗体産生細胞の寿命は一般に2週間以内と考えられ，IgEの血中半減期は1日と短い[19)]．これらの条件では感染数ヵ月後にみられる特異的なIgE抗体の産生を説明できない．*Nippostrongylus* 感染数ヵ月後のラットでは，IgE

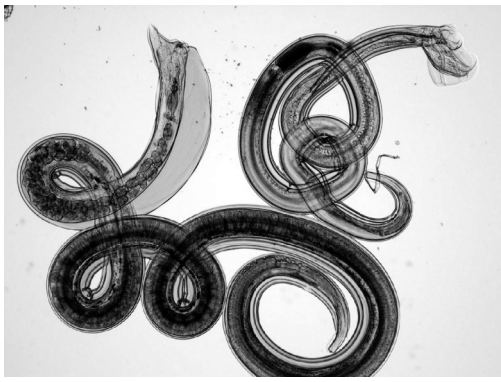

Fig. 5. *Nippostrongylus brasiliensis*

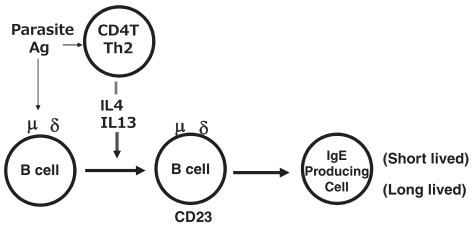

Fig. 6. Differentiation of B cells

産生の誘導初期を阻害してもIgE産生がみられた．このIgE産生はX線照射に耐性の長期IgE産生細胞（long lived cells）によることが示唆された[20)-22)]（Fig. 6）．

長期IgE産生細胞はヒトでもみられる．肝吸虫症の患者の末梢血単核細胞からB細胞のみを分離し7日間培養するとIgEの産生がみられる．このIgE産生細胞はT細胞とマクロファージの関与なしにIgEを産生する細胞で，ラットでみられた長期IgE産生細胞に相当する性質をもっている．さらに培養によって産生されたIgE量と血中IgE量との間には正の相関がみられることから，肝吸虫症の血中IgEの大半が長期IgE産生細胞に由来すると考えられる[23)]．すなわち寄生虫症でIgE値が高いのは，従来から知られるIgE産生の誘導が亢進することと，その一部の細胞がlong lived cellsとして持続的にIgE産生をすることとによる．とりわけ寄生虫の慢性感染ではlong lived cellsによるIgE産生が優位となる．

T細胞が強く活性化されるには抗原刺激に加えて補助シグナルが重要であることがわかってきた．T細胞と抗原提示細胞のそれぞれに発現する補助シグナル分子間の組み合わせには多様性がある．抗原提示細胞上のCD80とCD86はT細胞上のCD28またはCD152と反応する．B7-DCとB7-HCはPD-1と反応する．B7RP-1はICOSと反応する．また各分子は免疫調節作用も異なる．とくに興味がもたれるのは，これらの分子間相互作用の組み合わせによって発現する免疫応答が変わる可能性である．寄生虫感染マウスやラットにおいて，補助シグナル分子はIgE産生をも含めてTh2免疫応答への増強作用をもつものや抑制作用をもつものが見出された．しかしながらT細胞の機能分化を明確に支配する分子の同定には至らなかった[24)-29)]．

IgE産生の調節機構としてNKT細胞にも焦点をあてた．NKT細胞は均一の分子構造のT細胞受容体によって糖脂質を認識する新たな系列のリンパ球として同定され，その機能の解析が求められた．IgE産生の誘導にNKT細胞は必須ではない．ところが，IgE産生誘導の過程でNKT細胞を受容体のリガンドであるα-ガラクトシルセラミドで刺激するとIFN-γの産生を介してIgE産生が抑制されることがわかった[30)]．

2．IgE産生の遺伝支配

アトピーとはアレルギーの遺伝素因のことで，1923年CocaとCookeによって提唱された．この遺伝素因は多様だがIgE産生とアレルギー性炎症の発現とに大別される．私はIgE産生の遺伝支配に着目した．*Nippostrongylus*の感染と抗原接種によって強いIgE抗体産生系を確立し，各種の近交系マウスをこの方法で免疫した．IgE抗体はほとんどの系統で高くて持続的な産生がみられる．ところがSJLマウスのIgE抗体産生は低くて一過性に終わる．このIgE応答の違いについて前者を高応答性とし後者を低応答性とした[3)31)]．

IgE高応答性と低応答性のマウスの交配によってその遺伝支配を調べた．IgE低応答性の形質は常染色体上に単一遺伝子として存在し，劣性に遺伝することが判明した．またこの遺伝子は主要組織適合性抗原遺伝子とは連関しないこともわかった．さらに重要なことは，この遺伝子がIgE産生のみを免疫抗原に関係なく支配する事実である[31)]．すなわちアトピーのヒトは多くの抗原に対してIgE抗体を産生するが，アトピーでないヒトは同じ抗原に暴露されてもIgE抗体を産生しないし，アレルギーにもならないという一般にみられる現象が説明できるのである．換言すれば，この遺伝子はIgEを産生し易いか否かを決めることでIgE産生量を決定すると考えられる．私はこの遺伝子をIgE産生量規定遺伝子と呼ぶことにした．

SJLマウスの免疫細胞学的な研究からIgE産生の低応答性はサプレッサーT細胞による抑制の結果であることがわかった．さらにこのサプレッサーT細胞は特異抗原の刺激を受けることなしにIgE産生のみを抑制し，IgG産生や細胞性免疫反応を抑制することはなかった[31)-37)]．当時は，免疫応答の強弱は主要組織適合性抗原遺伝子に支配され，抗原特異的に決定されるが，IgクラスはIgEに限定しないとする免疫応答遺伝子という概念が支配的で，しかもサプレッサーT細胞はCD8陽性というのが常識であった．特筆すべきはSJLにみられるサプレッサーT細胞はCD4陽性という知見である[6)]．現在では抑制性T細胞はCD4陽性が一般的に認められている（Table1）．

CD4陽性サプレッサーT細胞によるIgEクラス

特異的で抗原非特異的な免疫調節機構は免疫学分野で注目され，その後のTh1・Th2の発見などに影響を与えた．またアレルギー治療に新たな視点を提供することにもなった．そして世界で有名な教科書「免疫学イラストレイテッド」のIgE産生調節に関する項目に一つの段落としてとりあげられることになった．

IgE産生量規定遺伝子とは別のIgE産生を支配する遺伝子も見つけることができた．NC/Ngaのマウスはヒトのアトピー性皮膚炎のモデルとしてわれわれが初めて報告した[38]．このマウスは皮膚炎の発症に伴って著しいIgEの産生がみられることもヒトのアトピー性皮膚炎によく似ている．そこで交配実験によってIgE産生の遺伝支配を調べた．その結果NC/Ngaマウスにおける高IgEの形質は常染色体上の2つの遺伝子によって劣性に遺伝することが明らかになった[39]．

Ⅳ．遺伝子の多様な発現

ゲノム解析によって数種の生物の総遺伝子数が報告された．ショウジョウバエや線虫の遺伝子数はヒトのそれに比較して半分くらいであった．免疫系だけを考えてもヒトは無脊椎動物よりはるかに複雑である．そこで私は1つの遺伝子が一生のうちでいくつかの場面で異なる機能を発現するのではないかと考えた．おもに発生にかかわるポリコーム群遺伝子に焦点をあてて実験した．*mel-18*はショウジョウバエでホメオボックス遺伝子発現に必要で，哺乳類では前後軸の決定に関与する．この遺伝子の発現抑制はTh2免疫応答を著しく低下させた[40]．最近の報告によると*mel-18*は免疫記憶にも関与する．形態形成のシグナルの転写因子である*schunurri-2*はIgE抗体産生の抑制に働くこともわかった．胎児の造血や脳の発生にかかわる*GATA-3*はIgE産生を増強した[41)42]．また細胞分裂などに関与する*Ras*も寄生虫感染による好酸球炎症の誘導にかかわる[43]．このように発生にかかわる遺伝子が寄生虫感染によるTh2免疫応答やIgE産生の場で再び機能することが証明できた．

Ⅴ．IgEと寄生虫感染防御

IgE産生と好酸球増多は，寄生虫感染に特徴的なTh2免疫応答で，原虫や細菌とウイルスの感染ではみられないことから寄生虫感染防御にかかわると思われてきた[44)-47]．しかしながら，IgEと好酸球による寄生虫感染防御について明確な証明は必ずしも多くない[48)-51]．住血吸虫ではIgE抗体が虫体を認識し，次にIgE受容体をもつエフェクター細胞とくに好酸球によって殺滅が起ることが*in vitro*で証明された．さらにヒトの疫学調査でもIgEが住血吸虫の防御を担うことが示唆されている．

私はIgEによる寄生虫感染防御を検討した．IgEはアレルギーの原因として生体に不都合な作

Table 1.

IgE level regulatory gene (Atopy gene) (Protective gene against parasites)
IgE isotype specific suppression
Antigen non-specific suppression
CD4 T cell dependent suppression
Autosomal single gene (recessive)
No linkage to the MHC gene

Table 2. IgE dependency of protection to parasites

Parasite	Habitat	Host IgE response	IgE dependency of protection	Reference
Trichinella spiralis	Muscle	Low	No	55
		High	Yes	56
Vampirolepis nana	Intestine	Low	Yes	57
		High	Yes	57
Schistosoma japonicum (Adult)	Portal vein	Low	No	58
(Egg)	Liver	Low	Yes	59
Brugia malayi	Peritoneal cavity	High	No	60
Strongyloides ratti	Intestine	High	No	54
Angiostrongylus costaricensis	Mesenteric artery	Low	No	61
Nippostrongylus brasiliensis	Intestine	Low	No	55

用が強調されている．しかしアレルギーは免疫応答の過剰反応とするならば生体に有利な作用が存在するはずである．実験では私達が開発したIgE欠損マウスと遺伝的背景が同一のIgE産生対照マウスとで感染動態を比較した．IgE欠損マウスとして先天性と後天性を用いた．先天性IgE欠損SJA/9マウスはIgE産生低応答性のSJL/Jマウスを背景遺伝子とするものである[11]．後天性IgE欠損マウスは私達が作成した抗IgEモノクローナル抗体を正常マウスに生下時から繰り返し投与することで得られる[52)-54)]．後天性IgE欠損マウスではIgE産生の高低にかかわらずすべての近交系マウスをIgE欠損にすることができる．

寄生虫感染防御におけるIgE依存性をTable 2にまとめた．その中でIgEによる感染防御がみられる寄生虫は約半数で，線虫・吸虫・条虫という分類や寄生部位に対応していない．宿主のIgE応答性の高低が防御に影響するとは一見判断できない．ところが*T. spiralis*（旋毛虫）の感染ではIgE高応答性の場合のみIgE依存性の防御がみられる．すなわち*T. spiralis*を感染させたマウスの筋肉から回収される幼虫数は，IgE低応答性SJLマウスとそれをIgE欠損にしたマウスとで差がないが[55]，IgE高応答性の数系統のマウスとそのIgE欠損マウスとでは有意な差がみられる．IgE欠損マウスでは有意に多くの幼虫が回収されたのである．そこで私の見出したIgE産生量規定遺伝子が寄生虫感染防御遺伝子としての機能をもつとする仮説のもとに検討した．IgE高応答性とIgE低応答性の交配で得られたF1マウスは高応答性になるが，これと低応答性の親系統マウスとを交配し，もどし交配（N2）世代のマウスを得る．IgE産生量規定遺伝子は常染色体上の単一遺伝子であることからN2世代は高応答性と低応答性が1：1で生まれる．N2世代のマウスに*T. spiralis*を感染させると，高応答性マウスでは低応答性に比して有意に少数の幼虫しか回収されない．高応答性マウスは防御能が高いのである（Fig. 7）．このようにしてIgE産生量規定遺伝子が寄生虫感染防御遺伝子であることが証明できた．この考え方は寄生虫学で権威ある総説誌Trends in Parasitologyに掲載されたことで認められたと思っている（Fig. 8）[56]．

寄生虫感染では寄生虫抗原特異的IgE抗体とそれ以外の抗原に対する非特異的IgEとが産生される．量的には後者の方が圧倒的に多い[62]．感染防御における非特異的IgEの役割を考えてみた．非特異的IgEを増加させたマウスにIgE抗体依存性防御のみられる*T. spiralis*を感染させた．結果は非特異的IgEによって*T. spiralis*感染防御は抑制され，有意に多数の虫体が回収された．この現象は多量のIgEによって寄生虫は宿主の防御を免れたと解釈できる．防御回避は寄生虫の感染経過に伴う防御機構の発現と各々のIgEの産生時期との関係で決まる．また，複数種の寄生虫感染では，先

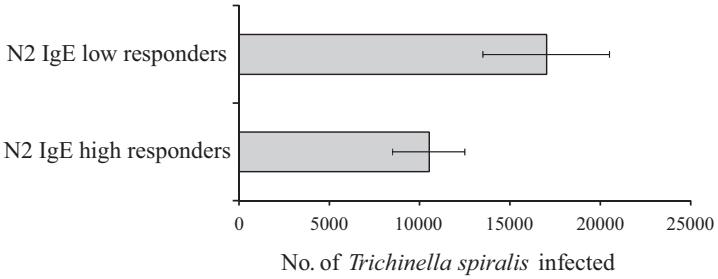

Fig. 7. *Trichinella spiralis* infection in backcross (N2) mice
Parental strains are IgE high responder BALB/c and IgE low responder SJL. N2 mice were obtained by crossing of F1 to SJL mice.

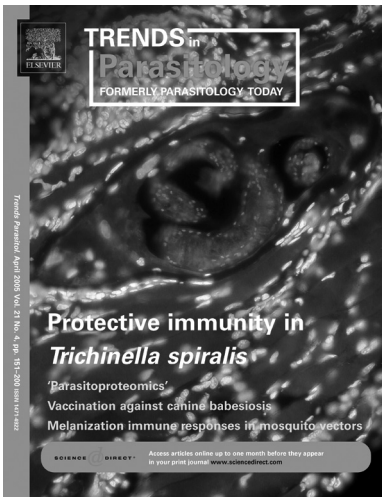

Fig. 8. Concept on protection to *Trichinella spiralis* by IgE level regulatory gene was published in Trends in Parasitology vol.21 no.4 2005

に感染した寄生虫が後に感染する寄生虫の感染を容易にできる．このような相互関係の歴史を経て生き残った寄生虫ゆえ，宿主には高IgE血症が一般にみられるのかもしれない[56]．

IgEとともにアレルギー発現の主要な成分としてマスト細胞がある．私はマスト細胞による寄生虫感染防御の可能性について検討した．対象としたのは外部寄生虫のダニである．マスト細胞欠損マウスと正常マウスとを比較することで防御のマスト細胞依存性がわかる．フタトゲチマダニの一次感染防御にマスト細胞は関与しないが，二次感染の防御ではマスト細胞とIgE抗体の両者が必要であることが示された[63)64]．この結果はアレルギー反応がもともとダニの防御を担っていたことを示唆している．ダニの感染が少なくなった昨今では，ダニに対するIgE抗体によるアレルギーが人々を苦しめることとなった．この知見はもう一つの世界的教科書「免疫生物学」に文献とともに紹介された．

好塩基球はマスト細胞とともにIgE受容体をもつことで知られ，アレルギーへの関与が想定されてきた．以前は分化段階の異なる一つの細胞と考えられたが，現在では別々の分化をたどる細胞で，異なる機能をもつこともわかった．ダニの感染防御における好塩基球についての解析がなされた．フタトゲチマダニの一次感染防御では好塩基球の関与はみられないが，二次感染局所では好塩基球の浸潤が著しい．ダニ感染マウスから好塩基球を除去すると防御が抑制されることから，好塩基球がダニ防御に働くことが明らかになった．また，この反応にはIgEがかかわることも示された．さらに好塩基球はマスト細胞より上位でダニの防御を発現していることが示唆された．この研究は好塩基球の新たな機能を解明したことになる[65)66]．

マスト細胞はアレルギーの化学伝達物質とともに多量のサイトカインを放出する[67]．それゆえマスト細胞はサイトカインを介して免疫調節や感染防御を発現することが考えられる．この可能性がマウスマラリアで検討された．マラリアは熱帯で最も対策が急がれる感染症である[68]．着目したマスト細胞由来サイトカインはTNFとVEGF（血管内皮増殖因子）である．マラリア原虫の防御ではTNFが主要な分子であることはよく知られている．しかしそのTNFはT細胞やマクロファージなどに由来するとされてきた．実験はマスト細胞欠損マウスを用いて行われた．血中のマラリア原虫数で比較した感染防御能は，マスト細胞欠損マウスでは正常マウスに比して低下していた．マスト細胞欠損マウスに正常マウスの培養マスト細胞を移入すると感染防御能は回復する（Fig. 9a）．しかし，移入する培養マスト細胞をTNF欠損マウス由来とすると防御能は回復しない（Fig. 9b）．こうしてマラリアにおけるマスト細胞由来TNFの防御能が証明できた[69]．VEGFについては抗VEGF抗体投与やVEGF受容体の阻害などによって，マスト細胞由来VEGFが防御能を発現するこ

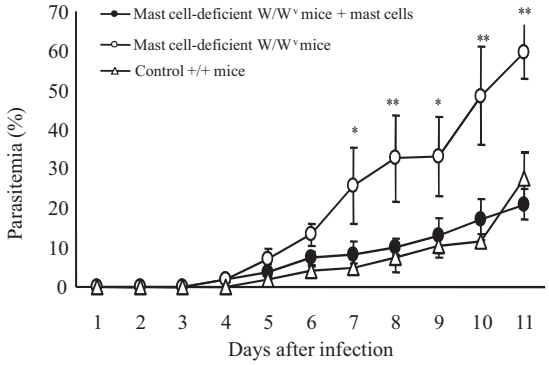

Fig. 9a. Protective role of mast cells in murine malaria

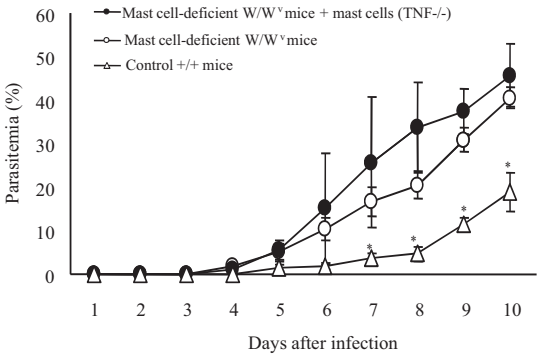

Fig. 9b. Protective role of mast cell−derived TNF in murine malaria

とが明らかになった．さらにヒトでもマスト細胞由来VEGFとマラリアの関係が確認できた[70]．

一方，マラリアでもIgE抗体が検出され，その抗原がPeroxiredoxinであることをつきとめた．マラリア原虫のPeroxiredoxinは，IgE産生による獲得免疫を誘導するばかりでなくToll-like receptor-4を介して自然免疫をも活性化する．Toll-like receptor-4はリポ多糖類のみの受容体と考えられていたが，Peroxiredoxinとの結合の発見によってたんぱく質の受容体ともなることがわかった[71][72]．

このような知見をもとに，アレルギーにかかわるIgEやマスト細胞さらに好塩基球は寄生虫感染の防御に向けられたものであるという考えを世界に向けて問うことになった．

VI．寄生虫感染とアレルギー

NC/Ngaマウスは汚い環境下で飼育すると皮膚炎を発症するが，SPF環境下では正常である．このマウスは名古屋の夜店で売られていたものを近交系として確立した系統である．皮膚炎を発症したNC/Ngaマウスには多数のダニやシラミの寄生がみられ，これが発症の原因と考えられる．このマウスは発症とともに掻破行動が頻繁となり，組織学的にはヒトのアトピー性皮膚炎にきわめて類似している（Fig. 10）．また発症に伴って血中IgE値の著しい上昇がみられることも，アトピー性皮膚炎との類似点として興味深い[38]．このような特徴からNC/Ngaマウスは世界で初めてのアトピー性皮膚炎自然発症マウスとして広く利用されている．

現在マスト細胞特異酵素Chymaseの阻害薬をアトピー性皮膚炎の治療薬として開発し，その効果をNC/Ngaマウスで検討している．Chymaseの阻害という発想は全く独自のもので，これはNC/Ngaマウスの皮膚炎を臨床的にも組織学的にも顕著に改善し，ヒトでの治験へと展開している[73)-75]．

NC/Ngaマウスでも病態の遺伝について交配実験により検討した．NC/NgaマウスのIgEの産生については，さきに述べたように常染色体上の2つの遺伝子によって劣性に遺伝することがわかっている．皮膚炎の発症は常染色体上の1つの遺伝子によって劣性に遺伝することが証明された．しかも皮膚炎の遺伝子とIgE産生の遺伝子の間には連関がみられないことから，この2つの病態は独自に制御されることが示唆される[39]．たしかに，ヒトの症例でもIgEが高値とならないアトピー性皮膚炎がみられる．NC/Ngaマウスの解析では，これがアトピー性皮膚炎の一つのモデルであって，病態のすべてを表現しているものではないことに留意したい．

最近のアレルギー患者の増加は寄生虫感染がなくなったからだという意見がある．わが国でアレルギーの増加が始まったのは，たしかに寄生虫感染が減少した時期ではあったが，細菌やウイルスの感染も減少していた．また工業が発展し，公害が問題となった頃でもある．1970年代には開発途上国での疫学調査などをふまえて，LancetやN Engl J Medが寄生虫感染によるアレルギーの抑制をとりあげ話題となった．

寄生虫感染によるアレルギーの修飾にはIgEの観点から2つの可能性がある．1つは寄生虫感染によるIgE産生の亢進である．寄生虫感染によっ

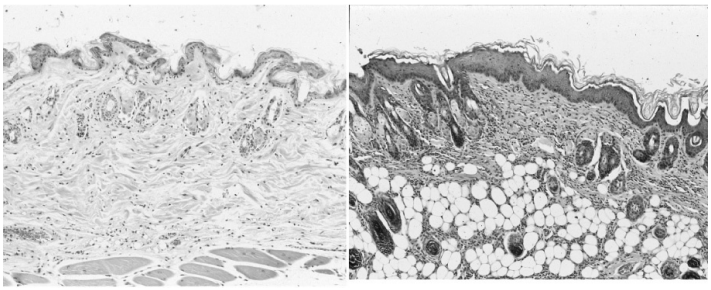

Fig.10. The skin of NC/Nga mice raised in SPF condition (left) and conventional condition (right). Atopic dermatitis-like lesion is found in the skin (right).

て誘導されたTh2細胞からのIL-4やIL-13は寄生虫抗原にとどまらずアレルゲンなどに対するIgE抗体をも強く産生させる[55)76)]．そしてアレルギーの増悪を起こすことになる．もう1つは，多量に産生されたIgEがマスト細胞上のIgE受容体を占拠することで，アレルゲンに対するIgE抗体の結合が阻害されることである[77)-82)]．結果としてアレルギーは抑制される．動物実験を行ってみると，このいずれの機序もみごとに検証することができた．

ヒトのアレルギーの場合はどうであろうか．九州南部でブタ蛔虫の人体寄生例が報告された．調べてみると住民の多くに感染がみられた．わが国のような清潔な環境下で，まとまった寄生虫感染者が見つかることは稀である．この幸運な機会にブタ蛔虫感染と鼻アレルギーの関係について疫学調査が行われた．九州南部の2つの地区で調査に協力してくれた人の34％がブタ蛔虫の抗体陽性であった．ブタ蛔虫は幼虫移行症なので虫体による診断は困難なことから，感染の有無は抗体で診断する．ブタ蛔虫抗体陽性者を感染者とみなすと，スギ花粉に対するIgE抗体陽性率は非感染者の約2倍の頻度であった．それに相関するように，スギ花粉症の発症も感染者で非感染者の2倍の頻度であった（Table 3）．ハウスダストによるアレルギー性鼻炎についても同様の結果となった．すなわちブタ蛔虫の感染はアレルゲンに対するIgE抗体の産生を亢進させ，鼻アレルギーの発症を増加させたのである．

寄生虫感染によるアレルギーの改善と増悪はどのようにして決まるかが疑問となる．発展途上国での調査では細菌やウイルスの感染の頻度が高く，Th1応答がTh2応答より優位になる可能性がある．また制御性T細胞による免疫抑制の有無もある．制御性T細胞は各種の慢性感染で強く活性化し抑制を発現するといわれる．ブタ蛔虫感染は幼虫移行症で慢性とはならない．それゆえ制御性T細胞の活性化が弱いことでIgE産生の亢進となったのかもしれない．さらなる検討が求められる．

Ⅶ．お わ り に

ここに紹介したIgEについての新たな概念はいずれも現象の域を出ていない．これらの概念がより確立したものになるには，IgE産生の機序について細胞間相互作用を担う細胞表面分子やサイトカインそして細胞内シグナル，また防御に関してエフェクターである細胞や分子，それとIgEとの関係などの詳細な解明が必要である．一方，これらの研究成果が大規模な人や資金から生まれたのではなく，本学の小さな研究室での地道な積み重ねの末，世界に向けて発信できたことを誇りに思っている．研究にあたって，お世話になった海外と国内そして本学の先輩や共同研究者をはじめ多くの方々に心より感謝を申し上げる．

Table 3. Effect of *Ascaris suum* infection on cedar pollinosis

Allergic factor	Anti-*Ascaris suum* Ab Positive n=156	Anti-*Ascaris suum* Ab Negative n=310
Anti-cedar pollen IgE positive	90（58％）	87（28％）
Cedar pollinosis	51（33％）	57（18％）

文　　献

1) Ovary Z. 免疫学の巨人. 多田富雄訳 東京:集英社;2010.
2) Watanabe N, Kojima S, Ovary Z. Tolerizing effect of DNP-Ficoll on IgE antibody production. J Immunol 1977; 118: 251-5.
3) Watanabe N, Ovary Z. Enhancement of IgE antibody production in AKR mice. Int Arch Allergy Appl Immunol 1978; 57: 554-9.
4) Ovary Z, Itaya T, Watanabe N, Kojima S. Regulation of IgE in mice. Immunol Rev 1978; 41:26-51.
5) Takamoto M, Wang ZX, Watanabe N, Matsuzawa A, Nariuchi H, Sugane K. Eosinophilia, IgE production, and cytokine production by lung T cells in surface CD4-deficient mutant mice infected with *Toxocara canis*. Immunol 1998; 95: 97-104.
6) Watanabe N, Kojima S, Shen FW. Ovary Z. Suppression of IgE antibody production in SJL mice.II Expression of Ly-1 antigen on helper and nonspecific suppressor T cells. J Immunol 1977; 118:485-8.
7) Saito S, Tadakuma T, Watanabe N, Dorf ME. Preferential induction of IL-4 is determined by the type and duration of antigenic stimulation. Cell Immunol 1994; 153: 1-8.
8) Mori A, Yamamoto K, Watanabe N, Ito M, Miyamoto T, Okudaira H, et al. Interleukin-4 gene expression in high and low IgE responder mice. Int Arch Allergy Appl Immunol 1990; 92: 100-2.
9) Okudaira H, Mori A, Watanabe N, Ito K, Takahashi K, Juji T, et al. Interleukin-4 gene expression and IgE responsiveness. Int Arch Allergy Appl Immunol 1991; 94: 184-6.
10) Korenaga M, Watanabe N, Abe T, Hashiguchi Y. Acceleration of IgE responses by treatment with recombinant interleukin-3 prior to infection with *Trichinell a spiralis* in mice. Immunol 1996; 87:642-6.
11) Kumagai Y, Hirano T, Watanabe N, Okumura K. Ovary Z. Studies on IgE production in mice. I. Spontaneous suppression of IgE production in SJA/9 mice. Immunogenetics 1983; 18:147-153.
12) Adachi M, Okumura K, Watanabe N, Noro N, Masuda T, Yodoi J. Lack of Fc receptor for IgE in SJA9 mice. Immunogenetics1985; 22:77-83.
13) Azuma M, Hirano T, Watanabe N, Ovary Z, Honjo T, Okumura K, et al. Regulation of murine IgE production in SJA/9 and nude mice: Potentiation of IgE production by recombinant interleukin 4. J Immunol 1987; 139: 2538-44.
14) Kiniwa M, Yanagihara Y, Watanabe N, Tasaka K. Regulation of *in vivo* expression of Fc receptors for IgE (FcεR) on murine lymphocytes I. Detection of FcεR+ lymphocytes by flow cytometry. Int Arch Allergy Appl Immunol 1990; 91:95-102.
15) 城宏輔, 堀内清, 富田有祐, 木谷信行, 渡辺直熙, 城謙輔, ほか. 長期経過観察をしえたhyper IgE syndromeの一例における臨床像と免疫学的組織学的検討. 日臨免疫会誌 1986; 9: 185-96.
16) Watanabe N, Yanagihara Y, Joh K, Hamada A, Tomita Y. Kobayashi A. Fc-epsilon-receptor-bearing lymphocytes in patients with clonorchiasis.Int Arch Allergy Appl Immunol 1989;89: 103-7.
17) Hamada A, Watanabe N, Yanagihara Y, Barbosa I, Tateno S, Kobayashi A. Soluble CD23 in the serum of children with ascariasis. Trans R Soc Trop Med Hyg 1991; 85: 529-30
18) Hamada A, Watanabe N, Nozaki T, Barbosa I, Tateno S, Kobayashi A, et al. The etiological factor for eosinophilia and hyperglobulinemia E in Brazilian school children. Jpn J Med Hyg 1991; 19: 203-8
19) Watanabe N, Owhashi M. Nawa Y. Clearance of passively transferred IgE antibody from peripheral blood of mast cell-deficient W/W^{v} mice. Int Arch Allergy Appl Immunol 1986; 81:385-387.
20) Watanabe N, Kobayashi A. *Nippostrongylus brasiliensis*: Radioresistant IgE antibody-forming cells in infected rats. Exp Parasitol 1989; 68: 216-22.
21) Watanabe N, Kobayashi A, Miyajima H, Hirano T, Ovary Z. Detection of IgE antibody-forming cells by passive cutaneous anaphylaxis using cell extract from lymphoid organs. J Immunol Methods 1987; 96: 41-5.
22) Watanabe N. Kobayashi A. IgE antibody-forming cells in rats infected with *Nippostrongylus brasiliensis* and immunized with antigens. Cell Immunol 1988; 115: 460-70.
23) Yanagihara Y, Kiniwa M, Kajiwara K, Joh K, Kobayashi A, Watanabe N. Detection and characterization of IgE-producing cells in patients with clonochiasis. Int Arch Allergy Appl Immunol 1989; 89: 197-201.
24) Nakajima A, Watanabe N, Yoshino S, Yagita H, Okumura K, Azuma M. Requirement of CD28-CD86 costimulation in the interaction between antigen-primed T helper type 2 and B cells. Int Immunol 1997; 9: 637-44.
25) Huang Y, Watanabe N, Ohtomo H. The involvement of CD80 and CD86 costimulatory molecules in the induction of eosinophilia in mice infected with *Nipponstrongylus brasiliensis*. Int Arch Allergy Immunol 1998; 117 suppl 1: 2-4.
26) Asano K, Watanabe N, Hisamitsu T, Ohtomo H. CD80 and CD86 on immune responses to *Hymenolepis nana* in mice. The 9th International Congress of Parasitology. Bologna: Monduzzi Editore; 1998. p1225-7.

27) Watanabe N, Maeda K. CD80 and CD86 in immune responses to *Nippostrongylus* and *Strongyloides* in rats. The 10th Congress of Parasitology. Bologna: Monduzzi Editore;2002. p 453-6.

28) Miyahira Y, Aoki T, Abe R, Okumura K, Yagita H, Watanabe N, et al. Involvement of ICOS-B7RP-1 costimulatory pathway in the regulation of immune responses to *Leishmania major* and *Nippostrongylus brasiliensis* infections. Immunol Lett 2003; 89: 193-9.

29) Ishiwata K, Watanabe N, Tomihara K, Yagita H, Pardoll D, Shin T. Costimulator B7-DC attenuates strong Th2 responses induced by *Nippostrongylus brasiliensis*. J Immunol 2010;184:2086-94.

30) Cui J, Watanabe N, Kimura M, Koseki H, Taniguchi M, Nakayama T, et al. Inhibition of T helper cell type 2 differentiation and immunoglobulin E responses by ligand-activated V α 14 natural killer T cells. J Exp Med 1999; 190: 783-92.

31) Watanabe N, Kojima S, Ovary Z. Suppression of IgE antibody production in SJL mice. I Nonspecific suppressor T cells. J Exp Med 1976; 143: 833-45.

32) Watanabe N, Ovary Z. Suppression of IgE antibody production in SJL mice. V. Effect of irradiation and adult thymectomy on the suppression of IgE antibody production in SJL mice. Cell Immunol 1983; 79: 407-9.

33) Watanabe N, Ovary Z. Suppression of IgE antibody production in SJL mice. III Characterization of a suppressor substance extracted from normal SJL spleen cells. J Exp Med 1977; 145: 1501-10.

34) Ovary Z, Itaya T, Levinson J, Caiazza SS, Watanabe N. Anti-DNP IgE production and suppression in SJL mice. In: Sercerz EE, Herzenberg LA, Fox CF, editors. Immune system: Genetics and regulation. New York: Academic Press;1977. p 559-66.

35) Itaya T, Okumura K, Watanabe N, Ovary Z. Absence of correlation of Ig-1 allotype and IgE antibody suppression in SJL mice. J Immunol 1978; 120: 1758-9.

36) Watanabe N, Ovary Z. Suppression of IgE antibody response by irradiated reticulum cell sarcoma cells in SJL mice. Int Arch Allergy Appl Immunol 1983; 72: 6-8.

37) Mancino D, Lerman SP, Watanabe N, Caiazza SS, Levinson J, Ovary Z, et al. Inhibition of antibody production by irradiated reticulum cell sarcoma cells in SJL mice. Cell Immunol 1980; 50: 451-4.

38) Matsuda H, Watanabe N, Geba GP, Saito S, Askenase PW, Ra C, et al. Development of atopic dermatitis-like skin lesion with IgE hyperproduction in NC/Nga mice. Int Immunol 1997; 9 : 461-6.

39) Tsuzuki M, Watanabe N, Wada A, Nakane Y, Hiroi J, Matsuda H. Genetic analyses for drematitis and IgE hyperproduction in the NC/Nga mouse. Immunogenetics 1997; 47 : 88-90.

40) Kimura M, Koseki Y, Watanabe N, Taniguchi M, Koseki H, Nakayama T, et al. Regulation of Th2 cell differentiation by mel-18, a mammalian polycomb group gene. Immunity 2001;15: 275-87.

41) Watanabe N, Tamauchi H, Ozawa H, Ito M, Ovary Z, Habu S. Th2 immune responses in GATA-3-transgenic mice infected with *Heligmosomoides polygyrus*. Int Arch Allergy Immunol 2003; 131 suppl: 11-4.

42) Ozawa H, Tamauchi H, Ito M, Hozumi K, Habu S, Watanabe N, et al. Immune responses to *Nippostrongylus brasiliensis* and tuberculin protein in GATA-3-transgenic mice. Immunol Lett 2005; 99:228-35.

43) Shibata Y, Kimura M, Yamashita M, Taniguchi M, Watanabe N, Nakayama T, et al. Ras activation in T cells determines the development of antigen-induced airway hyperresponsiveness and eosinophilic inflammation. J Immunol 2002; 69: 2134-40.

44) Watanabe N, Kobayashi A. Regulation of immunoglobulin E production in mice immunized with an extract of *Toxoplasma gondii*. Infect Immun 1989; 57:1405-8.

45) Suzuki Y, Watanabe N, Kobayashi A. Nonspecific suppression of primary antibody responses and presence of plastic-adherent suppressor cells in *Toxoplasma gondii*-infected mice. Infect Immun 1981; 34: 30-5.

46) Suzuki Y, Watanabe N, Kobayashi A. Nonspecific suppression of initiation of memory cells in *Toxoplasma gondii*-infected mice. Infect Immun 1981; 34:36-42.

47) Katakura K, Saito S, Hamada A, Matsuda H, Watanabe N. Cutaneous leishmaniasis in mast cell-deficient W/Wv mice. Infect Immun 1993; 61: 2242-4.

48) Hamada A, Watanabe N, Kobayashi A. Occurrence and characteristics of hypodense eosinophils in rats infected with *Trichinella spiralis*. Parasite Immunol 1992; 14: 503-12.

49) Saito S, Hamada A, Watanabe N, Obata T, Katakura K, Ohtomo H. Eosinophil chemotactic activity in *Leishmania amazonensis* promastigotes. Parasitol Res 1996; 82: 485-9.

50) Hamada A, Watanabe N, Ohtomo H, Matsuda H. Nerve growth factor enhances survival and cytotoxic activity of human eosinophils. Brit J Haematol 1996; 93: 299-302

51) Bruschi F, Korenaga M, Watanabe N. Eosinophils and Trichinella infection: toxic for the parasite and the host? Trends Parasitol. 2008; 24: 426-7

52) Hirano T, Miyajima H, Kitagawa H, Watanabe N, Ovary Z, Okumura K, et al. Studies on murine IgE with monoclonal antibodies: Characterization of rat monoclonal anti-IgE antibodies and the use of these antibodies for determination of serum IgE levels and for anaphylactic reactions. Int

Arch Allergy Appl Immunol 1988; 85:47-54.

53) Miyajima H, Watanabe N, Ovary Z, Okumura K, Hirano T. Rat monoclonal anti-murine IgE antibody removes IgE molecules already bound to mast cells or basophilic leukemia cells, resulting in the inhibition of systemic anaphylaxis and passive cutaneous anaphylaxis. Int Arch Allergy Immunol 2002; 128: 24-32.

54) Korenaga M, Watanabe N, Tada I. Effect of anti-IgE monoclonal antibody on a primary infection of *Strongloides ratti* in mice. Parasitol Res 1991; 77: 362-3

55) Watanabe N, Katakura K, Kobayashi A, Okumura K, Ovary Z. Protective immunity and eosinophilia in IgE-deficient SJA/9 mice infected with *Nippostrongylus brasiliensis* and *Trichinella spiralis*. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85: 4460-2.

56) Watanabe N, Bruschi F, Korenaga M. IgE: a question of protective immunity in *Trichinella spiralis* infection. Trends Parasitol 2005; 21:175-8.

57) Watanabe N, Nawa Y, Okamoto K, Kobayashi A. Expulsion of *Hymenolepis nana* from mice with congenital deficiencies of IgE production or of mast cell development. Parasite Immunol 1994; 16:137-44

58) Watanabe N, Janecharut T, Kojima S, Ovary Z. Acquired resistance to *Schistosoma japonicum* in IgE-deficient SJA/9 mice immunized with irradiated cercariae. Int Arch Allergy Immunol 1993; 102: 191-4.

59) Owhashi M, Nawa Y, Watanabe N. Granulomatous response in selective IgE-deficient SJA/9 mice infected with *Schistosoma japonicum*. Int Arch Allergy Appl Immunol 1989; 90: 310-2.

60) Watanabe N, Hayashi Y, Kobayashi A, Ohtomo H. *Brugia malayi* infection in mice with selective suppression of IgE production. Int Arch Allergy Immunol 1996; 109: 192-6.

61) Watanabe N, Ishiwata K, Kaneko S, Oku Y, Kamiya M, Katakura K. Immune defense and eosinophilia in congenitally IgE-deficient SJA/9 mice infected with *Angiostrongylus costaricensis*. Parasitol Res 1993; 79: 431-4.

62) Takamoto M, Wang ZX, Watanabe N, Sugane K. The measurement of parasite antigen-specific IgE levels using anti-IgE monoclonal antibodies and biotinylated antigens. Parasitol Res 2001; 87: 919-23.

63) Matsuda H, Watanabe N, Ushio H, Kannan Y, Azuma M, Kitamura Y, et al. Necessity of IgE antibodies and mast cells for manifestation of resistance against larval *Haemaphysalis longicornis* ticks in mice. J Immunol 1990; 144: 259-62.

64) Ushio H, Watanabe N, Kiso Y, Higuchi S, Matsuda H. Protective immunity and mast cell and eosinophil responses in mice infected with larval *Haemaphysalis longicornis* ticks. Parasite Immunol; 1993; 15:209-14.

65) Wada T, Ishiwata K, Koseki H, Obata K, Watanabe N, Karasuyama H, et al. Selective ablation of basophils in mice reveals their nonredundant role in acquired immunity against tick. J Clin Invest 2010; 120:2867-75.

66) Obata K, Mukai K, Ishiwata K, Minegishi Y, Watanabe N, Karasuyama H, et al. Basophils are essential initiators of a novel type of chronic allergic inflammation. Blood 2007; 100:913-20

67) Saito H, Sanai Y, Nakamura H, Watanabe N, Ito T, Nagai Y. Enhancement of clonal proliferation of mouse mast cells by a tumor-promoting phorbol ester. Cancer Res 1984; 44: 2110-4.

68) Hamada A, Watanabe N, Tanaka H, Kobayashi A. Falciparum malaria with bone marrow abnormalities resembling malignant histiocytosis. Trans R Soc Trop Med Hyg 1989; 83: 331.

69) Furuta T, Kikuchi T, Iwakura Y, Watanabe N. Protective roles of mast cells and mast cell-derived TNF in murine malaria. J Immunol 2006; 177:3294-302

70) Furuta T, Kimura M, Watanabe N. Elevated levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and soluble vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-2 in human malaria. Am J Trop Med Hyg 2010; 82:136-9.

71) Furuta T, Imajo-Ohmi S, Fukuda H, Kano S, Miyake K, Watanabe N. Mast cell-mediated immune responses through IgE antibody and Toll-like receptor 4 by malarial peroxiredoxin. Eur J Immunol 2008; 38: 5; 1341-50.

72) Furuta T, Kikuchi T, Akira S, Watanabe N, Yoshikawa Y. Roles of the small intestine for induction of toll-like receptor 4-mediated innate resistance in naturally acquired murine toxoplasmosis. Int Immunol 2006; 18:1655-62

73) Watanabe N, Tomimori Y, Saito K, Miura K, Wada A, Fukuda Y. Chymase inhibitor improves dermatitis in NC/Nga mice. Int Arch Allergy Appl Immunol 2002; 128: 229-34.

74) Watanabe N, Miura K, Fukuda Y. Chymase inhibitor ameliorates eosinophilia in mice infected with *Nippostrongylus brasiliensis*. Int Arch Allergy Appl Immunol 2002; 128: 235-9.

75) Watanabe N, Tomimori Y, Terakawa M, Ishiwata K, Wada A, Fukuda Y, et al. Oral administration of chymase inhibitor improves dermatitis in NC/Nga mice. J Invest Dermatol 2007; 127:971-3

76) 渡辺直熙. 蠕虫感染宿主におけるIgE抗体に関する研究 *Nippostrongylus brasiliensis* 感染ﾗｯﾄのIgE抗体産生. 寄生虫誌 1986; 35: 229-236.

77) Watanabe N, Ovary Z. Antigen and antibody detection by *in vivo* methods; A reevaluation of passive cutaneous anaphylactic reactions. J Immunol Methods 1977; 14:

381-90.

78) Watanabe N, Kobayashi A. Sensitivity of passive cutaneous anaphylaxis in rats: Inverse relationship between PCA sensitivity and amount of IgE present on mast cells. Int Arch Allergy Appl Immunol 1983; 72: 53-8.

79) Watanabe N, Kobayashi A. IgE antibody production and cutaneous anaphylactic reactions in rats infected with *Clonorchis sinensis*. Am J Trop Med Hyg 1988; 39:74-8.

80) Watanabe N, Kobayashi A. Sensitivity of passive cutaneous anaphylaxis in rats: Suppression of passive cutaneous anaphylactic reactions in rats infected with *Nippostrongylus brasiliensis*. Int Arch Allergy Appl Immunol 1988; 86: 436-9.

81) Bruschi F, Pozio E, Watanabe N, Ito M, Huang Y, Binaghi R, et al. Anaphylactic response to parasite antigens: IgE and IgG independently induce death in *Trichinella*-infected mice. Int Arch Allergy Immunol 1999; 119: 291-6.

82) Watanabe N, Matsuda E, Masuda A, Nariai K, Shibasaki T. The effects of fexofenadine on eosinophilia and systemic anaphylaxis in mice infected with *Trichinella spiralis*. Int Immunopharmacol 2004; 4: 367-75.